Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälichen Wilhelms-Universität Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Vergleichende Untersuchungen über Genatropin und Atropin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität
Münster/Westf.

vorgelegt
von
ULRICH RATHSCHECK
aus
ELBERFELD
1934

Druck von Wilh. Aretz, Solingen

Dekan: Prof. Dr. P. Esch
Referent: Prof. Dr. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Seit langen Jahren ist man bemüht gewesen, die hohe Giftigkeit der der Atropinreihe angehörigen Alkaloide herabzusetzen. Beim Atropin versuchte man vergeblich, durch die Combination mit den verschiedensten Säureresten ein ungiftigeres Salz zu bekommen. Polonowski [1]) ging nun von der Vorstellung aus, daß die Giftwirkung durch eine allzuschnelle Reduktion im Körper bedingt sei. Er fand eine Vorstufe des Atropins, die chemisch ein Oxyamino-Atropin darstellt, wo also an das N-Atom noch ein O gebunden ist. Er nannte diese neue Verbindung Genatropin. Die synthetische Herstellung gelang bald und es konnte zur experimentellen Prüfung geschritten werden. Bei den von uns vorgenommenen Untersuchungen wurde die Wirkung des Genatropins mit der des Atropins verglichen.

1. Toxizität

Zunächst habe ich versucht, Atropin und Genatropin als Hydrochloride auf ihre toxische und letale Wirkung an weißen Mäusen zum Vergleich zu bringen. Es wurden im Ganzen 21 Mäuse behandelt; davon 14 mit Genatropin. Nach Möglichkeit

[1]) Polonowski, Max et Miquel Polonowski: Sur une série de dérivés alcaloides à toxicité atténnuée. Capt. rend. hebdom. dès séances de l'academie des sciences. bd. 181 Nr. 22 S. 887-888. 1925.

wurden Mäuse von 20 g Gewicht verwandt, um genaue Vergleichswerte zu erzielen. Die Darreichung des Mittels geschah stets durch subcutane Injektion einer 1% oder 2% Lösung, sodaß die applizierte Menge 1 ccm nicht überstieg. Bei allen behandelten Tieren zeigten sich Reflexsteigerungen und Übererregtheit, die jedoch bei den mit Genatropin behandelten Tieren sich durchweg rascher verloren bezw. nicht so schnell zu Krämpfen und zum Exitus führten. Die toxische Wirkung des Genatropins ist also im Vergleich zu der des Atropins merklich herabgesetzt. Auch die letale Dosis ist doppelt so hoch wie bei Atropin.

Tabelle 1

Letale Dosen in Milligramm pro 20 g Maus bei subcutaner Injektion

Atropin	Genatropin
10	20

Auffallend war, daß bei einer Anzahl von Tieren, die nach Injektion von 20 mg Genatropin schwerste Vergiftungsanzeichen darboten, die teilweise 20-24 Stunden anhielten, trotzdem langsame Erholung eintrat. Im Ganzen muß jedoch die letale Dosis auf 20 mg festgesetzt werden, da die größere Zahl der Tiere bei dieser Genatropin-Behandlung zum Exitus kam.

2. Wirkung auf die Atmung

Bei den Toxizitäts-Versuchen war mit den Übererregungserscheinungen auch eine beschleunigte Atmung verbunden. Wir haben deshalb die Wirkung auf die Atmung näher untersucht. Die Messung des Atemvolumens geschah nach der Methode von

Dreser. Es wurde Kaninchen eine Gummimaske aufgesetzt, die mit einem wassergefüllten Zylinder so verbunden war, daß die ausgeatmete Luft das Wasser verdrängte, somit das Atemvolumen anzeigte. Die Atemzüge wurden gezählt. Die normale Atmung wurde durch intravenöse Injektion von Morphin herabgesetzt und danach die Wirkung intravenöser Verabreichung von Genatropin und Atropin untersucht. Nachfolgende Tabelle (Tabelle 2) zeigt die gefundenen Durchschnittswerte.

Tabelle 2

	Atmungsfrequenz in 1 Minute	Minutenvolumen
Normal (nach Morphin)	20	400
100 mg Atropin	36	820
170 mg Genatropin	28	592

Die weit stärkere Wirkung des Atropins ist klar ersichtlich, zumal geringere Dosen weit stärkere Wirkung zeigten.

3. Mydriatische Wirkung

Zur Prüfung der Verwendbarkeit des Genatropins als Mydriaticum wurde zunächst die Wirkung auf das Katzenauge benutzt. Es zeigte sich, daß auch das Genatropin schon durch Einträufeln einer Lösung 1:10000 zu einer deutlichen Pupillenerweiterung führt, die nur wenig geringer ist, als die mit Atropin erreichte Erweiterung.

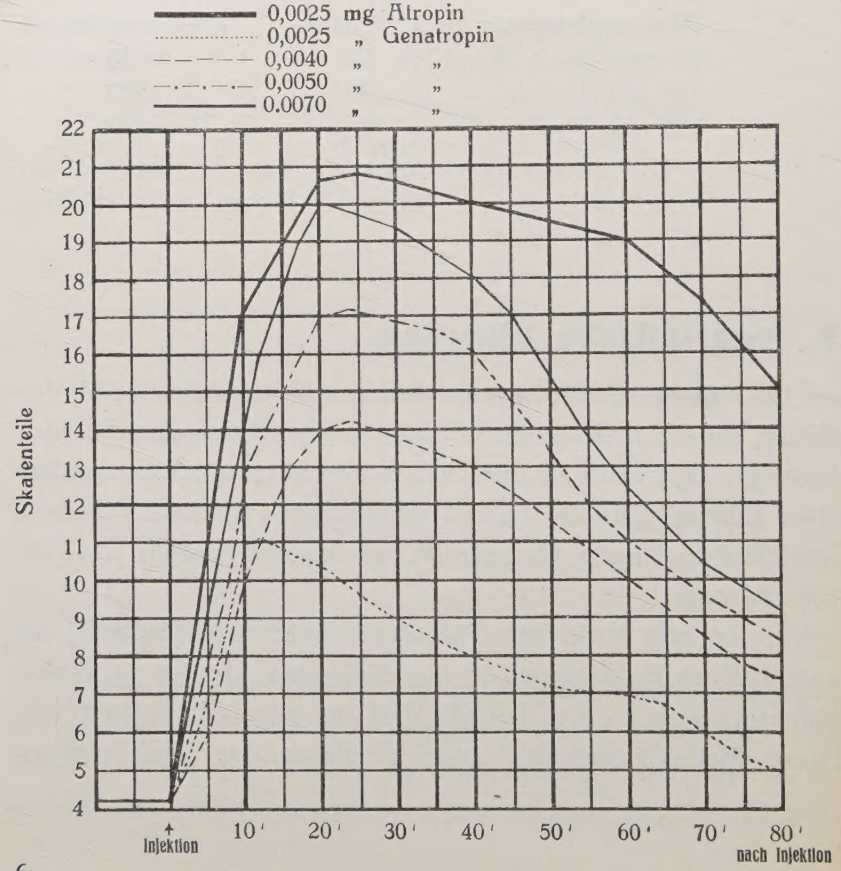
Vor kurzem berichtete Pulewka [1]) über eine Methode zur quantitativen Bestimmung kleinster Mengen Atropin an weißen Mäusen, bei der die mydriatische Wirkung genau gemessen wurde. Diese Methode erschien zum Vergleich der mydriatischen

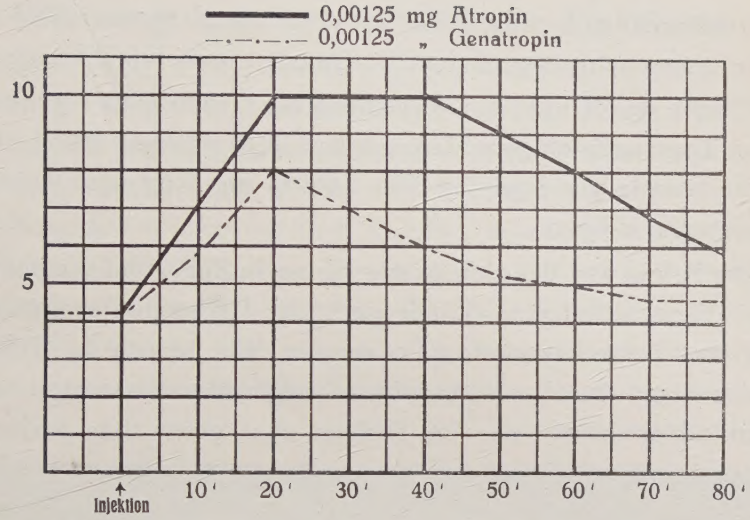
[1]) Pulewka, Arch. exp. Pathol. u. Pharm. 1932, Bd. 168, S. 307.

Wirkung von Atropin und Genatropin besonders geeignet. Nach dem Vorgange von Pulewka wurden nur männliche Tiere im Gewicht von 16-18 g verwandt und während der Untersuchungen in Einzelhaft gehalten. Die Pupillenweite wurde mit einem binokularen Mikroskop mit Mikrometerokular gemessen.

Die normale Pupillenweite betrug im Durchschnitt 4-5 Skalenteilstriche. Ein Skalenteilstrich entspricht 0.1 mm.

Beifolgende Kurven zeigen die erzielten Ergebnisse in übersichtlicher Darstellung.





Aus obigen graphischen Darstellungen ist ersichtlich, daß die mydriatische Wirkung des Genatropins hinter derselben Wirkung des Atropins stark zurückbleibt, aber auch, daß die erreichte Höchstwirkung von kürzerer Dauer ist als beim Atropin.

4. Wirkung auf die Magensekretion

Zur Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung wurde ein Hund mit künstlicher Magenfistel verwandt. Dem Hund wurde nüchtern 0,005 g Atropin subcutan injiciert. Schon einige Zeit nach der Injektion (15 Min.) zeigte der Hund Trockenheit der Mundschleimhäute. Nach 30 Minuten wurde 0,00003 mg Histamin, eine Dosis, die am normalen Hunde zu starker Sekretionssteigerung führte, subcutan injiciert und abgewartet. Inzwischen zeigte der Hund Vergiftungserscheinungen, wie Übererregung, Atembeschleunigung und starke Unruhe. Auffallend war auch eine Schwäche der Extremitäten, sodaß der Hund sich nur schwerlich

aufrechterhalten konnte. Eine Sekretion trat nicht ein. Die Vergiftungserscheinungen hielten 5-6 Stunden nach Injektion an.

Ebenso wurde mit der Darreichung des Genatropins verfahren. Drei Tage nach obigem Versuch wurde demselben Hund eine halbe Stunde vor Injektion von 0,00003 mg Histamin 0,005 g Genatropin injiciert.

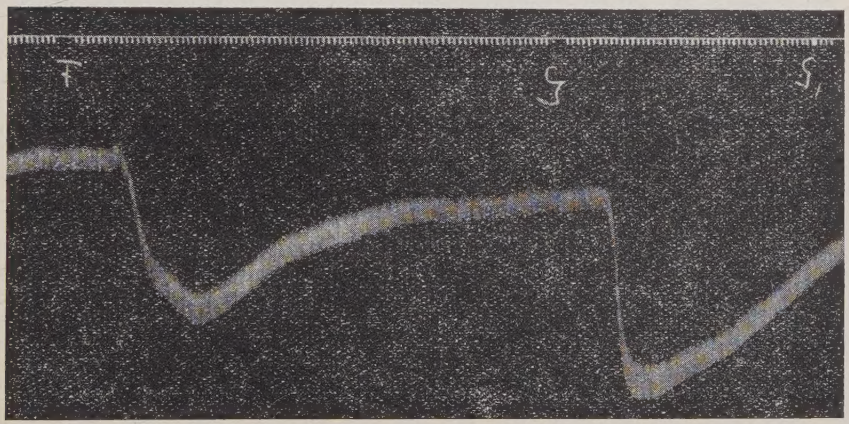
Der Erfolg war der gleiche wie vorher in Bezug auf die Sekretion. Denn selbst eine Stunde nach der Histamin-Darreichung war noch keine Sekretion zu bemerken. Was jedoch den Allgemeinzustand des Hundes betrifft, so zeigte dieser wohl trockene Mundschleimhäute, war im übrigen aber ganz ohne toxische Erscheinungen.

5. Wirkung auf den Vagus

Um die Vaguswirkung des Genatropins zu prüfen, wurden Blutdruckversuche ausgeführt. Die narkotisierten Tiere (Kaninchen, Katze) wurden jeweils so behandelt, daß zunächst der Einfluß einer elektrischen Reizung des freipräparierten Halsvagus auf den Blutdruck registriert wurde. Dann wurde intravenös Genatropin gegeben, um eine vaguslähmende Wirkung zu erzielen. 300 mg Genatropin, also die hundertfache Dosis, die bei Atropin sicher zur Vaguslähmung führt, brachten weder beim Kaninchen noch bei der empfindlicheren Katze eine Vaguslähmung zustande, sondern jede weitere Vagusreizung führte zu einer Blutdrucksenkung, die meist nur unwesentlich geringer war als die Blutdrucksenkung am unbehandelten Tiere. Demnach ist eine Wirkung von Genatropin auf den Vagus entweder garnicht oder jedenfalls nur ganz geringer Art festzustellen.

6. Wirkung auf den Blutdruck am Hund

Nach Hamet, Paris, bewirkt Atropin beim Hunde Blutdrucksenkung. Nachprüfungen im hiesigen Institut (Freund) führten zu dem gleichen Ergebnis. Es wurde deshalb auch Genatropin auf seine Wirkung am Blutdruck des Hundes untersucht. Die Wirkung war ähnlich wie beim Atropin, jedoch nicht so stark und nicht so anhaltend. Zu einer Senkung, wie sie durch 2 mg Atropin hervorgerufen wurde, waren etwa 10-14 mg Genatropin erforderlich. Beifolgende Kurvenausschnitte lassen auch die etwas verschiedene Wirkungsart erkennen.



F 10 mg Genatropin
G 2 mg Atropin

7. Aufhebung des Muscarinstillstandes am isolierten Froschherzen

Zu diesen Versuchen wurde die Zipf'sche Kanüle [1]) verwandt. Mittels des Kymographion wurde die Herztätigkeit in üblicher

[1]) zit. bei Lenze, Inaugural-Dissertation, Münster i. W. 1933.

Weise aufgezeichnet. Nach Aufzeichnung einer Normaltätigkeit wurde Muscarin gegeben, welches in einer Verdünnung 1:50000 schon zum Herzstillstand führen konnte. Meist mußten aber höhere Dosen bis 1:10000 gegeben werden. Es galt nun, den künstlich hervorgerufenen Herzstillstand durch Atropin bezw. Genatropin zu beseitigen. Nach jedem Versuch wurde das Herz mit Ringerlösung durchspült und konnte dann zum nächsten Versuch benutzt werden, sodaß an einem Herzen 5-6 Versuche gemacht werden konnten. Die Ergebnisse waren so, daß im allgemeinen das Atropin eine kräftigere Wirkung zeigte, jedoch genügte zur Aufhebung des Herzstillstandes fast stets die gleiche Dosis Genatropin. So gelang es, einen Herzstillstand, der durch seine Muscarinkonzentration 1:50000 erreicht war, durch eine Genatropin- bezw. Atropinkonzentration 1:2000000 aufzuheben.

8. Verhinderung der Muskelkontraktur

Zunächst wurde untersucht, unter welchen Bedingungen die Nicotinkontraktur durch Atropin antagonistisch beeinflußt wird. Methodisch wurde folgendermaßen verfahren: beide Musculi recti abdominis eines Frosches wurden in Ringerlösung aufgehängt. Der eine Befestigungspunkt war so mit einem Schreibhebel verbunden, daß jede Verkürzung einen Ausschlag gab, welcher auf einem Kymographion registriert wurde. Durch die Ringerlösung wurde ständig Sauerstoff geleitet. Der zweite Muskel wurde zur Kontrolle benutzt.

Es wurde nun bei beiden Muskeln durch eine Nicotinkonzentration 1:25000000 eine geringe Kontraktur erzeugt, die durch Atropin bezw. Genatropin aufgehoben werden sollte. Zu dem Zweck wurde der Lösung, in der einer der Muskel aufgehängt war,

soviel Atropin zugegeben, daß die Konzentration einer Atropinlösung von 1:2000 entsprach. Die Kontraktur stieg jedoch gleichmäßig weiter, weshalb die Konzentration auf 1:1000 erhöht wurde. Da zeigte sich jedoch ein rapider Anstieg der Kontraktur, wo eine Aufhebung erwaret wurde. Der Versuch wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt. Eine Erklärung gaben uns die Untersuchungen von Zipf [1]) über die kontrakturerregende Wirkung der Lokalanaesthetika und des Atropins. Danach wirkt nämlich Atropin schon in schwach alkalischer Lösung kontrakturerregend. Unsere Ringerlösung zeigte infolge des Bikarbonatzusatzes einen ph von 7,7, reagierte also schwach alkalisch. Zu den weiteren Versuchen wurde daher neutrale Ringerlösung ohne Natriumbicarbonicum verwandt. Eine Kontrakturerhöhung blieb dann aus. Jedoch konnte auch keine Aufhebung erzielt werden. Erst bei Vorbehandlung des Muskels mit einer Atropinlösung von 1:1000 und nachfolgendem Zusatz von Nicotin trat keine Kontraktur mehr auf. Das war auch der Fall bei hohen Gaben von Nicotin. Bei Vorbehandlung mit Genatropin 1:1000 wurde dieselbe kontrakturhemmende Wirkung erzielt.

9. Wirkung auf den Darm

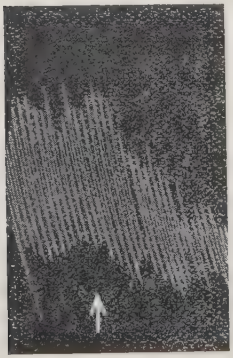
Die Wirkung auf den Darm wurde in der Anordnung von Magnus an Darmstücken frisch getöteter Kaninchen untersucht. Die etwa 2 cm langen Stücke wurden in Tyrode-Lösung von 38° aufgehängt. Durch die Lösung wurde dauernd Sauerstoff geleitet. Während das eine Ende des Darmstückes an einem festen Punkt angehakt war, war das andere Ende mit einem Schreibhebel

[1]) K. Zipf, Arch. exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 149, S. 105.

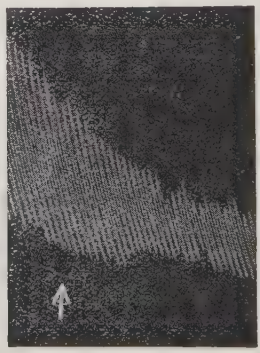
verbunden. Die Temparatur wurde automatisch mit Hilfe eines Thermoregulators konstant gehalten.

Der Tyrodelösung wurde, nachdem auf einem Kymographion einige normale Ausschläge des Darmes registriert worden waren, Atropin bezw. Genatropin zugegeben. Bei beiden Mitteln genügten gleichstarke Dosen, um eine sofortige deutlich hemmende Wirkung zu erzielen. Die Höhe der Ausschläge verringerte sich um die Hälfte.

Eine durch Acetylcholin oder Lentin hervorgerufene Tonussteigerung wurde durch Genatropin aufgehoben oder bei Vorbehandlung verhindert.



Atropin 2 mg



Genatropin 2 mg

Die vergleichende pharmakologische Analyse zeigt, daß Genatropin und Atropin zwar qualitativ ähnlich wirken, aber sich in quantitativer Beziehung stark unterscheiden. Die letale und die toxische Dosis von Genatropin für Mäuse ist doppelt so groß oder noch größer als bei Atropin. Die erregende Wirkung auf die Atmung und die erweiternde Wirkung auf die Pupille ist beim Genatropin ebenfalls schwächer und von kürzerer Dauer als beim

Atropin. Eine Lähmung des Herz-Vagus läßt sich am Gesamttier selbst durch Injektion des hundertfachen der wirksamen Atropinmenge nicht oder nur in geringem Grade erreichen. Dagegen bewirkt Genatropin ähnlich wie Atropin aber schwächer eine Senkung des arteriellen Blutdrucks des Hundes. Auf die glatte Muskulatur des Warmblüterdarmes wirkt Genatropin ähnlich wie Atropin. Die normale Peristaltik wird gehemmt. Die tonussteigernde Wirkung des Acetylcholins oder Lentins wird aufgehoben oder verhindert. Das durch Muscarin vergiftete Kaltblüterherz wird durch Genatropin gleichsinnig und gleich stark beeinflußt wie durch Atropin. Die hemmende Wirkung auf die Histaminsekretion des Hundemagens ist beiden gemeinsam.

Im Ganzen hat also Genatropin eine atropinähnliche Wirkung, ist aber weniger giftig. Die Tatsache, daß nicht toxische Dosen von Genatropin dieselbe Wirkung auf den Darm, die Magensekretion und die Pupillenweite besitzen wie Atropin, lassen das Genatropin als geeignetes Ersatzmittel erscheinen.

Lebenslauf.

Am 6. Juli 1906 wurde ich als Sohn des damaligen Landrichters, jetzigen Notars, Reinhard Rathscheck in Elberfeld geboren. Nach 2jähriger Unterbrechung meiner Schulzeit, während dessen ich in der Kaufmannslehre war, erhielt ich an der städt. Oberrealschule zu Solingen das Reifezeugnis Ostern 1928. Ich studierte dann in Freiburg i. Br., Würzburg, Graz, München und Münster. Mein ärztliches Vorexamen bestand ich im Juli 1931 in Würzburg. Mein Staatsexamen am 20. Dezember 1933 in Münster. Seitdem bin ich an den städt. Krankenanstalten in Solingen als Medizinalpraktikant tätig. Meine mündliche Doktorprüfung bestand ich am 9. Februar 1934 in Münster.